

## **Príloha**

*Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia zmeny predložené Európskou  
agentúrou pre lieky*

## Vedecké závery

### *Celkový súhrn vedeckého hodnotenia*

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre liek Avastin požiadal o rozšírenie indikácie tak, aby zahŕňala liek Avastin v kombinácii s rádioterapiou a temozolomidom na liečbu dospelých pacientov s novo diagnostikovaným glioblastómom.

- **Otázky účinnosti**

Preukázanie účinnosti bolo založené na randomizovanom, dvojito zaslepenom multicentrickom skúšaní fázy 3, kontrolovanom placebom (štúdia BO21990, AVAglio), v ktorom sa skúmal bevacizumab, temozolomid a rádioterapia (súbežná fáza) u pacientov s novo diagnostikovaným glioblastómom (GBM), po ktorých nasledoval bevacizumab a temozolomid (udržiavacia fáza) a potom nasledoval bevacizumab (monoterapeutická fáza) v porovnaní s placebom, temozolomidom (TMZ) a rádioterapiou, po ktorých nasledovalo placebo a temozolomid a potom nasledovalo placebo.

Bevacizumab sa podával v dávke 10 mg/kg každé dva týždne v súbežnej fáze a udržiavacej fáze, a v dávke 15 mg/kg každé tri týždne v monoterapeutickej fáze. Rádioterapia a TMZ sa podávali v súlade so štandardnými režimami používanými v prípade novodiagnostikovaného glioblastómu (Stupp *a kol.*, 2005).

K spoločným primárnym koncovým bodom skúšania patrilo celkové prežitie (OS) a prežitie bez progresie (PFS) ochorenia vyhodnotené skúšajúcim. Progresia ochorenia bola posúdená pomocou upravených kritérií Macdonalda (Chinot *a kol.*, 2013). Primárna analýza PFS preukázala štatisticky významný rozdiel v prospech bevacizumabu (HR 0,64, 95 % IS 0,55 – 0,74;  $p < 0,0001$ ). Odhad priemerného PFS bol 10,6 mesiacov v skupine užívajúcej bevacizumab a 6,2 mesiacov v skupine užívajúcej placebo. Analýza OS nepreukázala štatisticky významný rozdiel v čase prežitia medzi skupinou užívajúcou bevacizumab a skupinou užívajúcou placebo (HR 0,89, 95 % IS 0,75 – 1,07,  $p = 0,2135$ ).

Hlavný problém účinnosti sa týkal klinického významu rádiologického koncového bodu PFS za neprítomnosti klinicky významného účinku na OS. Antiangiogénne lieky, najmä tie, ktoré sú zacielené na cievny endoteliálny rastový faktor (VEGF), ako je bevacizumab, môžu viesť k výraznému zníženiu zlepšenia kontrastu a zvyčajne vedú k vysokej miere rádiologickej odpovede. Tieto zjavné odpovede nemusia vždy nevyhnutne naznačovať skutočný antigliómový účinok. Aj keď sa štandardné kritériá hodnotenia odpovede (kritériá RANO) ďalej vyvíjajú, aby sa minimalizoval tento problém a poskytli informácie o rozhodnutiach súvisiacich s liečbou, validácia týchto kritérií ako parametrov klinického prínosu stále prebieha (Wen *a kol.*, 2010). Klinický význam pozorovaného rozdielu v primárnej analýze PFS preto nie je známy. To je v súlade so závermi vedeckej poradnej skupiny (SAG), ktorá poskytla konzultácie. Vedecká poradná skupina tiež komentovala dlhé prežitie pozorované u mnohých pacientov so včasnou progresiou a dospela k záveru, že toto zistenie nie je intuitívne a možno naznačuje nedostatočný klinický význam kritérií posudzovania PFS použitých v štúdiu.

Analýza OS nepreukázala štatisticky významný rozdiel v čase prežitia medzi skupinou užívajúcou bevacizumab a skupinou užívajúcou placebo. Zisteniu rozdielu v OS pravdepodobne

môže brániť jednosmerný cross-over po progresii. Nie sú však stanovené metódy analýzy, ktoré to môžu napraviť, keď došlo ku cross-overu.

Analýzy sekundárneho koncového bodu, kvality života súvisiacej so zdravím (HRQoL), nepreukázali výhodu pridania bevacizumabu k štandardnej liečbe. Účinok bol nárokovaný na základe analýzy sekundárneho koncového bodu, času do definitívneho zhoršenia HRQoL. Podľa tejto analýzy však bolo progresívne ochorenie (ktoré má opísané nedostatky) uvedené ako zhoršenie. Nebolo tiež jasné, do akej miery zber údajov o HRQoL mohol byť ovplyvnený poznaním stavu odpovede. Podobné nedostatky sa týkajú aj stanovenia stavu výkonnosti.

Vzhľadom na povahu mechanizmu bevacizumabu vyžadujú mimoriadnu pozornosť tiež ďalšie koncové body vrátane používania kortikosteroidov, príznakov a symptómov GMB. Zmeny v používaní kortikosteroidov, ktoré sa za normálnych okolností považujú za ukazovateľ progresie ochorenia, sú skreslené prekryvaním fyziologických účinkov kortikosteroidov a bevacizumabu.

Výsledky účinnosti pozorované v štúdiu BO21990 boli celkovo konzistentné s výsledkami, ktoré boli hlásené z iného skúšania skúmajúceho účinok bevacizumabu v prípade glioblastómu (RTOG0825), t. j. nepozoroval sa žiadny účinok na OS, žiadny prínos, pokiaľ ide o HRQoL a pozorovalo sa možno dokonca poškodenie neurokognitívnej funkcie (ako vyplýva zo štúdie RTOG0825).

Celkový záver o účinnosti bevacizumabu v týchto podmienkach bol, že klinický význam pozorovaného účinku na PFS sa nedá stanoviť a že príslušný účinok nebol stanovený na základe žiadneho iného klinicky významného koncového bodu. Teda účinnosť bevacizumabu nebola na základe predložených dôkazov presvedčivo preukázaná.

- **Otázky bezpečnosti**

Najčastejšia toxicita v skupine liečenej bevacizumabom bola gastrointestinálna (nevoľnosť, zápcha, vracanie), alopecia, únava, trombocytopenia, bolesť hlavy a hypertenzia. V štúdiu BO21990 sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné signály súvisiace s bevacizumabom, ale pozoroval sa vyšší výskyt nežiaducich udalostí 3. a 4. stupňa, výskyt závažných nežiaducich udalostí, výskyt úmrtí bez progresie ochorenia a ukončenia liečby v skupine liečenej bevacizumabom. V tomto skúšaní sa pozoroval trochu vyšší výskyt (5,0 %) arteriálnych tromboembolických udalostí, najmä ischemickej mŕtvice, ako v predchádzajúcich skúšaníach s bevacizumabom (až 3,8 % v kombinácii s inými chemoterapiami) a vyšší výskyt ako v skupine užívajúcej placebo (1,6 %). Toxicita bevacizumabu v tomto režime a kombinácii sama osebe nevyvolala závažné výhrady. Keďže však účinnosť nebola stanovená, toxicita tohto režimu sa nemôže považovať za prijateľnú.

Výbor CHMP preto 22. mája 2014 dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika bevacizumabu v kombinácii s rádioterapiou a temozolomidom pri liečbe dospelých pacientov s novo diagnostikovaným glioblastómom je negatívny.

Podľa vedeckých záverov výboru CHMP prijatých 22. mája 2014 sa liek Avastin nemôže schváliť v kombinácii s rádioterapiou a temozolomidom na liečbu dospelých pacientov s novo diagnostikovaným glioblastómom na základe nasledujúceho odôvodnenia zamietnutia povolenia na uvedenie na trh:

- účinnosť bevacizumabu v kombinácii s rádioterapiou a temozolomidom pri liečbe dospelých pacientov s novo diagnostikovaným glioblastómom nebola dostatočne preukázaná,
- keďže účinnosť nebola stanovená, nebol stanovený ani pozitívny pomer prínosu a rizika.

Na základe uvedeného stanoviska výboru CHMP žiadateľ požiadal o opätovné preskúmanie a 22. júla 2014 predložil podrobné odôvodnenie žiadosti o opätovné preskúmanie stanoviska výboru CHMP odporúčajúceho zamietnutie vydania povolenia na uvedenie na trh.

Žiadateľ predložil svoje odôvodnenie písomne a v rámci ústneho vysvetlenia.

*Súhrn odpovede žiadateľa na odôvodnenie opätovného preskúmania:*

Metodika štúdie vrátane zobrazovania a kritérií na posudzovanie ochorenia: Žiadateľ usúdil, že hlavná štúdia (Avaglio) bola navrhnutá s použitím štandardnej metodiky pri GBM na posudzovanie rastu nádoru a bola v nej dodržaná súčasná klinická prax. Hoci žiadateľ uznal, že kritériá použité na posudzovanie progresie ochorenia pri nádoroch mozgu sa stále vyvíjajú, tvrdil, že kritériá použité v štúdii Avaglio predstavujú najnovšiu a akceptovanú metódu, ktorá je v súlade s odporúčaniami odborníkov. V štúdii Avaglio sa prospektívne použilo niekoľko stratégií, aby sa minimalizovala možnosť nesprávnej interpretácie MRI snímky vrátane implementácie algoritmu na stanovenie pseudoprogresie.

Spôľahlivosť PFS: Žiadateľ usúdil, že robustnosť a spoľahlivosť primárnej analýzy PFS sa potvrdili v niekoľkých definovaných analýzach a post-hoc analýzach citlivosti. Hlavné post-hoc analýzy citlivosti, ktoré zohľadňujú výhrady vznesené výborom CHMP v súvislosti so spoľahlivosťou metódy zobrazovania na detekciu progresie ochorenia, vylúčili pacientov 1) s potenciálnou alebo potvrdenou pseudoprogresiou, 2) s možnou pseudoprogresiou v skupine užívajúcej PI+RT/T a možnou pseudoodpoveďou v skupine užívajúcej Bv+RT/T a 3) s PFS < 93. deň, aby sa predišlo akémukoľvek potenciálnemu vplyvu pseudoprogresie a zmien v zobrazovaní po ožarovaní pri prvom posudzovaní ochorenia. Žiadateľ predložil ďalšiu post-hoc analýzu PFS, podľa ktorej sa všetky progresie založené výlučne na neoznačených léziách nepovažovali za udalosť PFS.

Žiadateľ predložil tiež *post-hoc* analýzu v súlade s kritériami RANO (Wen *a kol.*, 2010), ktoré sú súčasným štandardom používaným v klinických skúšaníach. Podľa tejto analýzy by sa 84 % udalostí PFS mohlo považovať za jednoznačné.

Klinický význam PFS: Žiadateľ usúdil, že v štúdii Avaglio boli použité rôzne schválené a spoľahlivé merania na posúdenie klinického stavu, ktorý zachytáva perspektívu pacienta (kvalitu života súvisiacu so zdravím [HRQoL]), neurokognitívnu funkciu (test hodnotenia psychického stavu [MMSE]) a funkčný stav (stav výkonnosti podľa Karnofského [KPS]). Výsledky KPS podľa žiadateľa preukázali oddialenie definitívneho zhoršenia KPS v prospech bevacizumabu bez ohľadu na to, či bola PD ako udalosť uvedená (špecifikované) alebo vylúčená (prieskumné). V čase progresie ochorenia údaje naznačovali trend zhoršovania funkčného stavu a HRQoL v porovnaní s hodnoteniami pred progresiou, čo zdôrazňuje klinický význam oddialenia progresie ochorenia pre pacientov. Hoci žiadateľ uznal, že obmedzené údaje boli zachytené mimo času progresie, tvrdil, že to neznižuje hodnotu údajov zachytených v štúdii.

Neprítomnosť prínosu pre OS: Použitie následných línií liečby, ktoré často zahŕňali bevacizumab, mohlo podľa žiadateľa skresliť výsledok. Žiadateľ dospel k záveru, že napriek zjavným nedostatkom a chybám prieskumných analýz prežitia, tieto analýzy naznačujú prínos bevacizumabu.

## **Celkový záver o odôvodnení opätovného preskúmania stanoviska**

Výbor CHMP posúdil všetky podrobné odôvodnenia opätovného preskúmania stanoviska a argumentácie, ktoré predložil žiadateľ.

Pokiaľ ide o hodnotenie progresie ochorenia na základe MRI, výbor CHMP trvá na svojom názore, že vplyv použitia upravených kritérií v štúdiu BO21990 stále nie je jasný. Počet PD udalostí v skupine užívajúcej placebo mohol byť nadhodnotený a v skupine užívajúcej bevacizumab mohol byť podhodnotený. Žiadateľ presvedčivo nepreukázal, že uskutočnené analýzy citlivosti môžu znížiť riziko systematických chýb pri hodnotení PFS a sú primerané na dostatočné ubezpečenie, že bevacizumab vedie k predĺženiu PFS v klinicky významnom rozsahu. Žiadateľ okrem toho jasne neodôvodnil, ako kritériá zvolené na vylúčenie konkrétnych pacientov alebo udalostí v rôznych analýzach citlivosti môžu vyriešiť chyby/nejasnosti týkajúce sa posúdenia progresie.

Výsledky *post hoc* analýzy podľa kritérií RANO sa nepovažovali za dostatočne robustné na vyriešenie nejasností v súvislosti s výsledkami PFS. Táto analýza viedla k odhadnutému prínosu menšieho rozsahu na základe analýzy, ktorá nevyhnutne, ale problematcky zavádza určitú informačnú cenzúru. Všetky ďalšie analýzy nemôžu vylúčiť možnosť veľkej chyby a odhadnutý účinok sa nepovažuje za dostatočne spoľahlivý na vyvodenie záveru, že bola stanovená klinicky významná terapeutická účinnosť.

Výbor CHMP teda trvá na svojom názore, že nie je možné s dostatočnou istotou odhadnúť rozsah prínosu pre kontrolu nádorov pri použití bevacizumabu, keď je pridaný k štandardnej starostlivosti.

Pokiaľ ide o klinické výsledky, žiadateľ navrhol, že sa môže očakávať len zachovanie QoL do času progresie ochorenia, čo sa môže akceptovať. Výbor CHMP však dospel k záveru, že pozitívne účinky, na ktoré si nárokuje žiadateľ, sú spôsobené najmä uvedením PD ako udalosti v týchto analýzach, a preto nemôžu poskytnúť nezávislú podporu alebo hlbší pohľad na klinický prínos oddialenia progresie. Štatisticky významné výsledky boli nominálne ponechané pre niektoré parametre, keď sa PD nepovažovala za zhoršenie. Tieto analýzy by sa mali interpretovať obozretne, keďže príslušné údaje neboli získané systematicky po progresii ochorenia a následný vplyv (potenciálne informačnej) cenzúry výsledkov nie je jasný. Okrem toho, niektoré hodnotenia mohli byť ovplyvnené poznaním stavu progresie.

Pokiaľ ide o celkové prežitie, výbor CHMP uznal, že v štúdiu BO21990 sa nepozoroval žiadny prínos pre OS, čo je konzistentné s výsledkom skúšania RTOG 0825. Nebolo stanovené, že najpravdepodobnejšia príčina nepreukázania prínosu pre OS je skreslená terapiami po progresii (vrátane prechodu na bevacizumab) a nie nedostatočným účinkom.

Teda keďže klinický význam výsledkov účinnosti nie je jasný, pomer prínosu a rizika bevacizumabu ako doplnujúcej liečby k štandardnej starostlivosti v prípade novo diagnostikovaného glioblastómu sa považuje za negatívny.

## **Odporúčania po opätovnom preskúmaní stanoviska**

Na základe argumentov žiadateľa a všetkých podporných údajov o bezpečnosti a účinnosti výbor CHMP opätovne preskúmal svoje pôvodné stanovisko a v záverečnom stanovisku dospel na základe väčšinového rozhodnutia k záveru, že účinnosť uvedeného lieku nie je dostatočne preukázaná, a preto trvá na svojom odporúčaní zamietnuť zmenu v povolení na uvedenie na trh pre uvedený liek. Výbor CHMP usudzuje, že:

- účinnosť bevacizumabu v kombinácii s rádioterapiou a temozolomidom pri liečbe dospelých pacientov s novo diagnostikovaným glioblastómom nebola dostatočne preukázaná,
- keďže účinnosť nebola stanovená, nebol stanovený ani pozitívny pomer prínosu a rizika.

Výbor CHMP preto odporučil zamietnutie zmeny v povolení na uvedenie na trh pre liek Avastin pri liečbe dospelých pacientov s novo diagnostikovaným glioblastómom v kombinácii s rádioterapiou a temozolomidom.